

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号  
特開2002-272817  
(P2002-272817A)

(43)公開日 平成14年9月24日(2002.9.24)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード*(参考)
A 6 1 J 3/06		A 6 1 J 3/06	G 4 C 0 7 6
			A 4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/14		A 6 1 K 9/14	4 C 2 0 6
9/26		9/26	
31/167		31/167	

審査請求 未請求 請求項の数12 O L 外国語出願 (全 33 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2001-390445(P2001-390445)	(71)出願人	591252839 マクニール・ピーピーシー・インコーポレイテッド MCNEIL-PPC, INCORPORATED アメリカ合衆国 08558 ニュージャージー州、スキルマン、グラントビュー・ロード(番地なし)
(22)出願日	平成13年12月21日(2001. 12. 21)	(74)代理人	100066474 弁理士 田澤 博昭 (外1名)
(31)優先権主張番号	7 4 5 2 4 3		
(32)優先日	平成12年12月21日(2000. 12. 21)		
(33)優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 活性成分を含み、触感が隠蔽された粒子

(57)【要約】

【課題】 薬品の粒子のような活性物質の触感または味と触感の両方を効果的に隠蔽して、水とともに消費する必要性をなくし、噛み砕くことのできるタブレットを提供する。

【解決手段】 触感が隠蔽された粒子およびこの粒子から形成された噛み砕けるタブレットを開示する。触感が隠蔽された粒子は、活性成分を含むコアと、コアをほぼ覆う味隠蔽剤を含む任意に設けられる第1のコーティング層と、第1のコーティング層またはコアの表面をほぼ覆う第2のコーティング層とを有する。第2のコーティング層は、膜形成ポリマーと、ジャリジャリ触感抑止剤を含む。粒子は、活性成分を即時解離する噛み砕けるタブレットのようなタブレットの形態に製造することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 a) 活性成分を含むコアと、  
b) 前記コアをほぼ覆う味隠蔽剤を含む第1のコーティング層と、  
c) 前記第1のコーティング層の表面にある第2のコーティング層とを有しており、  
前記第2のコーティング層が、i) 膜形成ポリマーと、  
ii) ジャリジャリ触感抑止剤 (anti-grit agent) を含む、触感が隠蔽された粒子。

【請求項2】 請求項1に記載の粒子を有するタブレット。

【請求項3】 請求項1に記載の粒子を有する噛み砕けるタブレット。

【請求項4】 請求項1に記載の粒子を有する急速に崩壊するタブレット。

【請求項5】 活性成分を含み、触感が隠蔽される粒子を製造する方法であって、

a) 粒子上に、味隠蔽剤を含むほぼ連続的な第1のコーティング層を塗り、  
b) 前記第1のコーティング層の表面上に、i) 膜形成ポリマーと、ii) ジャリジャリ触感抑止剤の混合物を含む第2のコーティング層を塗る、方法。

【請求項6】 a) 活性成分を含むコアと、  
b) 前記コアの表面にある触感隠蔽コーティング層とを有しており、  
前記触感隠蔽コーティング層が、i) 膜形成ポリマーと、ii) ジャリジャリ触感抑止剤を含む、触感が隠蔽された粒子。

【請求項7】 請求項6に記載の粒子を有するタブレット。

【請求項8】 請求項6に記載の粒子を有する噛み砕けるタブレット。

【請求項9】 請求項6に記載の粒子を有する急速に崩壊するタブレット。

【請求項10】 活性成分を含み、触感が隠蔽される粒子を製造する方法であって、

a) 前記活性成分上に、i) 膜形成ポリマーと、ii) ジャリジャリ触感抑止剤の混合物を含むコーティング層を塗る、方法。

【請求項11】 マトリックスを有し、触感が隠蔽された粒子であって、前記マトリックスが、a) 活性成分と、b) 膜形成ポリマーと、c) ジャリジャリ触感抑止剤を含み、前記膜形成ポリマーおよび前記ジャリジャリ触感抑止剤が粒子の表面に、前記活性成分の触感を隠蔽するのに効果的な量だけ露出している粒子。

【請求項12】 活性成分を含み、触感が隠蔽された粒子を製造する方法であって、

a) 前記活性成分の触感を隠蔽するのに効果的な量だけ合計で存在する、膜形成ポリマーとジャリジャリ触感抑止剤と、b) 前記活性成分とを含む混合物を噴霧乾燥す

る、方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、活性成分、ならびに水溶性または水膨張性の膜形成ポリマーおよびジャリジャリ触感抑止剤 (anti-grit agent) の重合体オーバーコーティング混合物を含み、触感が隠蔽された粒子に関する。このコートされた粒子は、水なしで投与するのに便利な噛み砕けるタブレットまたは急速に崩壊するタブレットを製造するのに使用される。

【0002】

【従来の技術】経口投与される調合薬は、通常はタブレット、カプセル、ピル、ドロップまたは顆粒のような固体として提供される。タブレットはまるごと飲み込まれるか、口の中で噛み砕かれるか、口の内部で溶解する。噛み砕けるタブレットは、通常は活性的な薬品成分粒子および他の非活性的な成分 (添加物) を含む混合物から形成され、丸ごと飲み込まれるタブレットを与えるには適切でない調合薬の投与のために多くの場合利用される。噛み砕けるタブレットを噛み砕く行為は、タブレットが崩壊するにつれてタブレット粒子が分断するのを補助し、消化管で吸収される速度を増加させることができる。噛み砕けるタブレットは、小児および老人の患者への薬品の投与価値を高めるためによく使用される。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】ある種の薬品粒子は苦味または他のまずい味を持つ。これらから風味のよい噛み砕けるタブレットを製造するには、例えば米国特許第4,851,226号、同第5,489,436号、同第5,529,783号、同第5,215,755号、同第5,260,072号、同第5,460,825号、同第4,800,087号、同第5,814,332号および同第5,075,114号に開示されているようなコーティング成分で粒子を分散するかコーティングして、その味を隠蔽する必要がある。これらの特許は参照されることによりこの出願の開示の一部をなす。たいていの場合、このような努力は、口の空間を薬品が通過するまで崩壊しないようになされたポリマーで薬品の粒子をコーティングすることで、薬品の不快な味を隠蔽することに集中していた。しかし、タブレットのマトリックス中の他の成分が溶解した後は、コーティングされた薬品粒子はジャリジャリした砂のような触感を持ったまま口の中に残ることがよくある。これは、普及しつつある急速に崩壊する投与形態に関する重大事である。

【0004】摂取後の口内粘膜への薬品粒子の付着を防止するために、薬品の粒子の触感を改善する様々な試みが行われてきた。例えば、国際出願公開WO88/06893号は、活性物質ならびに膠質化薬剤または膨張化薬剤を含有する経口組成物を開示する。この組成物は、水を含んだ担体中の粒子の周囲に粘性媒体を形成するこ

とができる。不都合なことに、かかる組成物を噛まずに素早く飲み下すことを容易にするためには、かかる組成物が水中で崩壊して液体懸濁を形成する必要がある。

【0005】摂取の間に薬品の粒子のような活性物質の触感または味と触感の両方を効果的に隠蔽して、水とともに消費する必要性をなくし、噛み砕くことのできる経口投与形態があれば望ましい。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明は、触感が隠蔽された粒子を提供する。この粒子は、a) 活性成分を含むコアと、b) 前記コアをほぼ覆う味隠蔽剤を含む第1のコーティング層と、c) 前記第1のコーティング層の表面にある第2のコーティング層とを有するか、これらからなるか、本質的にこれらからなるかしてあり、前記第2のコーティング層が、i) 膜形成ポリマーと、ii) ジャリジャリ触感抑止剤を含むか、これらからなるか、本質的にこれらからなる。

【0007】また、本発明は、触感が隠蔽された粒子を提供する。この粒子は、a) 活性成分を含むコアと、b) 前記コアの表面にある触感隠蔽コーティング層とを有するか、これらからなるか、本質的にこれらからなるかしてあり、前記触感隠蔽コーティング層が、i) 膜形成ポリマーと、ii) ジャリジャリ触感抑止剤を含むか、これらからなるか、本質的にこれらからなる。

【0008】さらに本発明は、活性成分を含み、触感が隠蔽される粒子を製造する方法を提供する。この方法は、a) 粒子上に、味隠蔽剤を含むほぼ連続的な第1のコーティング層を塗ることと、b) 前記第1のコーティング層の表面上に、i) 膜形成ポリマーと、ii) ジャリジャリ触感抑止剤の混合物を含むか、これらからなるか、本質的にこれらからなる第2のコーティング層を塗ることを有するか、これらからなるか、本質的にこれらからなる。

【0009】さらに本発明は、活性成分を含み、触感が隠蔽される粒子を製造する方法を提供する。この方法は、a) 前記活性成分を有するコアの表面上に、i) 膜形成ポリマーと、ii) ジャリジャリ触感抑止剤の混合物を含むか、これらからなるか、本質的にこれらからなるコーティング層を塗ることを、有するか、これらからなるか、本質的にこれらからなる。さらに本発明は、活性成分を含み、触感が隠蔽された粒子を製造する方法を提供する。この方法は、a) 前記活性成分の触感を隠蔽するのに効果的な量だけ合計で存在する、膜形成ポリマーとジャリジャリ触感抑止剤と、b) 前記活性成分とを含む混合物を噴霧乾燥することを、有するか、これらからなるか、本質的にこれらからなる。さらに、本発明は、マトリックスを有し、触感が隠蔽された粒子を提供する。この粒子のマトリックスは、a) 活性成分と、b) 膜形成ポリマーと、c) ジャリジャリ触感抑止剤を含むか、これらからなるか、本質的にこれらからなり、前記膜形

成ポリマーおよび前記ジャリジャリ触感抑止剤が粒子の表面に、前記活性成分の触感を隠蔽するのに効果的な量だけ露出している。

【0010】本発明によれば、即時解離型の特徴を有する、触感が隠蔽された薬学的な製剤を、膜形成ポリマーとジャリジャリ触感抑止剤の混合物を有するオーバーコーティングを用いて製造することができる。この触感を隠蔽するオーバーコーティングは、薬品粒子のジャリジャリした触感を克服するだけでなく、飲み下しを容易にする。さらに、これらの製剤は、水なしで摂取するのに便利である。本発明のオーバーコートされた粒子は、有利なことに、可塑剤を添加しなくても、錠剤を形成する間、損なわれない状態に維持する十分な弾性を持っており、噛み砕く間に口腔内で薬品が解離するのを防止する。このようなコートされた粒子から製造された噛み砕けるタブレットは、良好な味を有しており、さらに即時解離型の特徴を驚くほど呈する。

【0011】

【発明の実施の形態】この明細書で使用されるように、「ほぼ覆う」または「ほぼ連続的である」といった表現は、コーティングがほぼ連続的でコアすなわち下層の全面をほぼ覆って、活性成分すなわち下層がほとんどまたは全く露出しないことを意味する。

【0012】触感が隠蔽された粒子のコアは、多数の活性成分のうちの一つを含有することができる。適切な活性成分は、薬学的な活性成分、ダイエット用のサプリメント剤、栄養剤および栄養と薬効のある自然食品剤などを広く含む。さらに具体的には、これらは鎮痛剤、消炎剤、排痰剤、鎮咳薬、抗ヒスタミン剤、胃腸薬、利尿剤、気管支拡張薬、導眠剤、ビタミン、ミネラル、抗感染薬、栄養剤およびこれらの混合物を含む。好ましい活性成分の1種としては、イブプロフェン、ケトプロフェン、フルービプロフェン、ナプロキセン、ジクロフェナク、ロフェコキシブ、セレコキシブおよびアスピリンといった非ステロイド性の抗炎症剤 (NSAID) が含まれる。あるいは、活性成分は、アセタミノフェン、プソイドエフェドリン、フェニールプロパノールアミン、クロルフェニラミン、デキストロメトर्फアン、ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリネート、メクリジン、ファモチジン、ロペラミド、ラニチジン、シメチジン、ビサコジル、オオバコの種子、アステミゾル、ロラタジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、セチリジン、制酸剤、およびこれらの混合物、ならびにこれらの薬学的に許容できる塩類またはこれらの代謝産物から選択してもよい。最も好ましくは、活性成分は、アセタミノフェン、イブプロフェン、プソイドエフェドリン、デキストロメトर्फアン、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、ロラタジン、炭酸カルシウム、水酸化マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、これらの混合物、および薬学的に許容できるこれらの塩類からな

る群から選択される。

【0013】粒子のコアは、純粋な結晶体の活性成分、またはこの技術分野で知られた結合剤、添加剤などの任意の成分と活性成分との混合物を含有してもよい。コアは、高純度湿式製粒法、噴霧乾燥、および流動床製粒法（ロータリ流動床製粒法を含む）のような、様々な周知の製粒法を用いて製造される。好ましくは、粒子のコアは、流動床製粒法で製造される。好ましくは、粒子のコアの平均直径は約80  $\mu\text{m}$ 乃至約300  $\mu\text{m}$ である。

【0014】一つの実施の形態においては、味隠蔽剤を含む第1のコーティング層がコアをほぼ覆う。適切な味隠蔽剤の例には、酢酸セルロース、エチルセルロース、RohmPharmaから「EUDRAGIT」という商品名で市販されているポリ（エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、およびこれらの混合物があるが、これらには限られない。

【0015】他の実施の形態では、味隠蔽剤は、a) 溶腸性のポリマー、およびb) 不溶性の膜形成ポリマーの混合物を含む。この溶腸性のポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートコハク酸塩、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、およびポリメタクリレートをベースとしたポリマーのような様々な公知の溶腸性ポリマーから選択される。ポリメタクリレートをベースとしたポリマーには、例えば、Rohm Pharma GmbHから「EUDRAGIT S」ポリマーという商品名で市販されているポリ（メタクリル酸、メチルメタクリレート）1：2、およびRohmPharma GmbHから「EUDRAGIT L」ポリマーという商品名で市販されているポリ（メタクリル酸、メチルメタクリレート）1：1がある。溶腸性ポリマーの混合物も使用することができる。

【0016】好ましくは、溶腸性ポリマーは、非アクリレートの化合物、具体的にはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートコハク酸塩、セルロースアセテートフタレート、およびポリビニルアセテートフタレートから選択される。非アクリレートが好ましいのは、アクリレートのポリマーは粘着性があって高温で固まる傾向があるためである。セルロースポリマーは、アクリレートのポリマーよりも熱に対して安定的である。さらに、アクリレートのポリマーは少しまずい味を持つものに対して、セルロースポリマーはより当たり障りのない味覚的特徴を有する。

【0017】不溶性の膜形成ポリマーは、多数の公知の化合物から選択される。このような化合物には、セルロースアセテート、エチルセルロース、およびRohm Pharmaから「EUDRAGIT RS」ポリマーという商品名で市販され

ているポリ（エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド）1：2：0.1がある。1種またはそれ以上の種類の不溶性の膜形成ポリマーを使用してもよい。好ましくは、不溶性の膜形成ポリマーは不浸透性であって、水に囲まれた環境において膨張しない。さらに好ましくは、不溶性の膜形成ポリマーは、セルロースアセテートおよびエチルセルロースから選択される。ポリマーコーティングにおける溶腸性ポリマーの不溶性膜形成ポリマーに対する重量の割合は、好ましくは約20：80乃至約80：20の範囲内にあり、さらに好ましくは約40：60乃至約70：30の範囲内にある。

【0018】味隠蔽剤は、他の任意の成分と混合してもよい。一つの実施の形態では、味隠蔽剤には、ヒドロキシプロピルセルロース、およびRohm Pharma GmbHから「EUDRAGIT NE 30D」という商品名で市販されているポリ（エチルアクリレート、メチルメタクリレート）といった一つ以上の非溶腸性の水溶性ポリマーを混ぜてもよい。非溶腸性の水溶性ポリマーがポリマーコーティングに存在する場合には、非溶腸性の水溶性ポリマーの割合は好ましくはポリマーコーティングの約10%乃至約30%である。

【0019】任意ではあるが、味隠蔽剤は界面活性剤と混合してもよい。適切な界面活性剤は、合成的にも自然界からも得ることができるイオン性物質および非イオン性物質の両方を含む。かかる物質には、レシチン、グリセリルエステル、糖エステル、ポリソルベート、脂肪酸のモノおよび脂肪酸のジグリセリド、ポリビレングリコールエステル、スクロース脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステルのポリオキシエチレン誘導体、およびこれらの混合物があるが、これらには限られない。有用なポリソルベートの例には、ソルビタントリオリエート、ソルビタンモノパルミチン酸塩、ソルビタンモノラウリン酸塩、プロピレングリコールモノラウリン酸塩、グリセロールモノステアリン酸塩、ジグリセロールモノステアリン酸塩、グリセロールラクチルパルミチン酸塩がある。乳酸誘導体は、ステアロイルラクチレートナトリウムおよびステアロイルラクチレートカルシウムを含む。界面活性剤が第1のコーティング層に存在する場合には、界面活性剤の割合は第1のコーティング層の全重量に対して約2%乃至約10%である。特に好適な第1のコーティング層は、約53重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートと、約43重量%のセルロースアセテートと、約4重量%のポリソルベートを含む。

【0020】第1のコーティング層は、好ましくは、Wursterコーティングまたはロータコーティングのような流動床技術を用いて、溶液の形態で粒子のコアに塗られる。有用な溶剤には、アセトン、メタノール、エタノール、イソプロパノールのような薬学的に適切な有機溶

剤、水のような水性の溶剤、ならびにこれらの混合物がある。一つの適切な溶剤混合物は、アセトンと水を約85：15乃至約95：5の割合で含む。

【0021】コア上の第1のコーティング層の厚さは、通常は約1  $\mu\text{m}$ 乃至約20  $\mu\text{m}$ 、例えば約2  $\mu\text{m}$ 乃至約15  $\mu\text{m}$ 、または約4  $\mu\text{m}$ 乃至約9  $\mu\text{m}$ である。第1のコーティング層は、触感隠蔽オーバーコーティング層が付加される前の、触感が隠蔽される粒子の全重量に対して、約5%乃至約50%であり、例えば約15%乃至約25%である。

【0022】その後、第1のコーティング層は触感隠蔽コーティング層でオーバーコートされる。触感隠蔽コーティング層は、水溶性および/または水膨張性の膜形成ポリマーと、ジャリジャリ触感抑止剤を含む。適切な膜形成ポリマーの例には、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ヒドロキシエチルセルロース (HEC) およびカルボキシメチルセルロースナトリウム (CMCナトリウム) のような全ての薬学的に適切な水溶性セルロースポリマー、でんぷん、アルギン酸塩、ポリビニルアルコール、キサンタンゴム、グアルゴム、多糖類、ペクチン、ゼラチン、ならびにこれらの混合物があるが、これらには限られない。ただしHPMCが好ましい。適切なジャリジャリ触感抑止剤の例には、ポリエチレングリコール (PEG)、ポリエチレンオキサ이드 (PEO)、鉱油、ワックス、シリコン誘導体、およびこれらの混合物があるが、これらには限られない。ただしPEGとPEOが好ましく、PEGが特に好ましい。

【0023】触感隠蔽オーバーコーティング層におけるジャリジャリ触感抑止剤に対する膜形成ポリマーの重量比は、約10：90乃至約90：10、例えば約20：80乃至約80：20とか、約60：40乃至約40：60とか、約50：50乃至約50：50の範囲内であり。

【0024】一つの実施の形態では、触感隠蔽コーティング層は、約50重量%のHPMCと約50重量%のPEGを含む。特に好ましいHPMCは、サブスティチュエーションタイプ2910 (米国薬局方) または2208 (米国薬局方) であり、2%の水溶液で約6センチポアズの粘性を有する。特に好適なPEGは、約8000ドルトンの分子量を有する。

【0025】第1の層で使用される上記のあらゆる任意の成分は、この触感隠蔽オーバーコーティング層に同じ量、用いることができる。

【0026】コートされたコア上の触感隠蔽オーバーコーティング層の厚さは、通常は、約1  $\mu\text{m}$ 乃至約20  $\mu\text{m}$ 、例えば約2  $\mu\text{m}$ 乃至約15  $\mu\text{m}$ 、または約4  $\mu\text{m}$ 乃至約9  $\mu\text{m}$ である。触感隠蔽オーバーコーティング層は、味が隠蔽される粒子の重量に対して、約2%乃至約40%、例えば約3%乃至約20%、または約5%乃至

約10%の量、存在する。

【0027】触感隠蔽コーティング層は、第1の味隠蔽層でコアをコートするための上記のあらゆる方法によって、コアに塗ることができる。触感隠蔽コーティング層を塗るのに好適な方法は、膜形成ポリマーとジャリジャリ触感抑止剤を適切な溶剤で溶解し、粒子のコア (味隠蔽剤でコートされているコアか、コートされていないコア) に、Wursterコーティングまたはローターコーティングのような流動床技術を用いて、そのコーティング溶液を塗ることである。有用な溶剤には、アセトン、メタノール、エタノール、イソプロパノールのような薬学的に適切な有機溶剤、水のような水性の溶剤、ならびにこれらの混合物がある。一つの適切な溶剤の混合物は、エタノールと水である。この実施の形態では、コーティング溶液におけるエタノールと水の割合は、通常、約10：90乃至約90：10、例えば約50：50乃至約80：20である。当業者であれば、液体コーティング溶液の塗布速度と、溶剤の蒸発速度とを平衡させて、粒子上に触感隠蔽コーティング層を均一に堆積させ、粒子の表面上に過剰な湿気のない完全な膜を形成するため、溶液の噴霧速度、乾燥空気温度、および流量を調節しなければならないことを容易に理解することができる。これらの方法の詳細は、この技術分野において周知であって、例えば、Lieberman et al., "Pharmaceutical Dosage Forms -Tablets: Volume 3", Chapter 3; Particle Coating Methods (1990年) に記載されている。この文献は参照されることによりこの出願の開示の一部をなす。

【0028】他の実施の形態として、コートされていないコア層、すなわち味隠蔽剤を持たないコア層を触感隠蔽コーティング層でコートしてもよい。第1の層で使用される上記のあらゆる任意の成分は、この触感隠蔽コーティング層に同じ量、加えることができる。この実施の形態では、触感隠蔽コーティング層は、コアおよび触感隠蔽コーティング層の合計重量に対して、約2%乃至約40%、例えば約3%乃至約20%存在してよい。触感隠蔽コーティング層は、第1の味隠蔽層でコアをコートするための上記のあらゆる方法によって、コートされていないコアに塗ることができる。

【0029】さらに別の実施の形態として、触感が隠蔽される粒子は、噴霧乾燥によって形成することができ、これによって、適切な溶剤中に活性成分全体を膜形成ポリマーおよびジャリジャリ触感抑止剤ならびに他の任意の成分とともに懸濁または溶解させてもよい。適切な溶剤には、アセトン、メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなあらゆる薬学的に適切な有機溶剤、水のような水性の溶剤、ならびにこれらの混合物がある。そして、この溶液すなわち懸濁液は、加熱された乾燥気流中に噴霧され、これにより溶剤が蒸発する。当業者であれば、最適な粒子サイズおよび形態を得るために、乾

乾燥機の形態、噴霧速度、霧化状態、乾燥空気温度、および流量を調節しなければならないことを容易に理解することができよう。これらの方法は、この技術分野では周知であって、例えば、Masters, "Spray Drying Handbook", (1979年) に記載されている。この文献は参照されることによりこの出願の開示の一部をなす。

【0030】 触感が隠蔽される粒子が噴霧乾燥で製造される実施の形態では、触感が隠蔽される粒子は、活性成分と膜形成ポリマーとジャリジャリ触感抑止剤のマトリックスを含有し、これらの全ての成分は粒子の表面に存在してよい。この粒子は、活性成分の触感を隠蔽するのに効果的な量、粒子表面に存在する膜形成ポリマーおよびジャリジャリ触感抑止剤によって、触感が隠蔽されるであろう。この実施の形態の触感が隠蔽された粒子は、約50  $\mu\text{m}$  乃至約500  $\mu\text{m}$ 、例えば約80  $\mu\text{m}$  乃至約400  $\mu\text{m}$  の範囲にある平均直径を有するだろう。噴霧乾燥された触感が隠蔽された粒子中のジャリジャリ触感抑止剤に対する膜形成ポリマーの重量比は、約10:90乃至約90:10、例えば約20:80乃至約80:20とか、約60:60乃至約40:60とか、約50:50乃至約50:50の範囲にあればよい。膜形成ポリマーとジャリジャリ触感抑止剤の合計は、触感が隠蔽される噴霧乾燥された粒子の重量に対して、約25%乃至約90%、例えば約40%乃至約80%、または約50%乃至約75%存在する。

【0031】 これらの噴霧乾燥された触感が隠蔽された粒子に用いるのに適切な任意の成分には、蔗糖、マンニトール、ソルビトール、マルティトール、キシリトール、エリトリトール、乳糖、およびこれらの混合物のような水溶性の圧縮可能な炭水化物、セルロース、セルロース誘導体、ポリビニルピロリドン、でんぷん、加工でんぷん、マルトデキストリン、およびこれらの混合物のような従来の乾燥結合剤、アルバルテム、アセサルファムカリウム、スクラロース、およびサッカリンのような人工甘味料、ならびに微晶質のセルロース、でんぷん、でんぷんグリコレートナトリウム、架橋ポリビニルピロリドン、架橋カルボキシメチルセルロース、防腐剤、香料、酸味料、酸化防止剤、摺滑剤 (glidants) 界面活性剤、および着色料のような成分があるが、これらには限られない。

【0032】 本発明の粒子を含有するタブレットは、この技術分野で知られたいかなる手段で製造してもよい。より具体的には、これらのタブレットは、味が隠蔽され触感も隠蔽された粒子の混合物、触感が隠蔽された粒子、もしくはその混合物とともに、この技術分野で知られた通常のタブレット添加剤を含んでよい。

【0033】 従来のタブレット製造方法には、直接圧縮製錠法(「乾燥混合」)、圧縮後の乾式製粒法、乾燥と圧縮の後の湿式製粒法がある。他の方法としては、例えばチルソネータ (chilsonator) もしくはドロップロー

ラのような圧縮ローラ技術、モールディング、キャストイング、または押し出し成形がある。これらの全ての方法は、この技術分野では周知であって、その詳細は例えば、Lachman et al., "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Chapter 11, (3rd Ed. 1986年) に記載されている。この文献は参照されることによりこの出願の開示の一部をなす。好ましくは、タブレットは、味が隠蔽され触感も隠蔽された粒子の混合物、触感が隠蔽された粒子、もしくはその混合物、および他の適切な任意の成分を直接圧縮する直接圧縮製錠法によって製造される。混合の後、所定の量の粒子がロータリタブレット圧縮機の型の内部空間に詰め込まれる。このロータリタブレット圧縮機の型の内部空間は、「型テーブル」の一部として充填位置から圧縮位置まで連続的に回転する。粒子は、上方のパンチと下方のパンチの間で圧縮され、排出位置にされる。排出位置では、結果物のタブレットが下方のパンチによって型の内部空間から押し出され、固定された「取り出し」バーによって排出シュートに案内される。

【0034】 噛み砕けるタブレットが望まれる実施の形態では、粒子の圧縮の程度は、結果物のタブレットが比較的軟らかく、15キロボンド/ $\text{cm}^2$  (6.8 kg/ $\text{cm}^2$ ) 以下、例えば約1キロボンド/ $\text{cm}^2$  (0.45 kg/ $\text{cm}^2$ ) 乃至約10キロボンド/ $\text{cm}^2$  (4.5 kg/ $\text{cm}^2$ )、または約2キロボンド/ $\text{cm}^2$  (0.9 kg/ $\text{cm}^2$ ) 乃至約6キロボンド/ $\text{cm}^2$  (2.7 kg/ $\text{cm}^2$ ) の硬度を有するように制御される。この技術で使用する「硬度」という用語は、Schleuniger硬度試験機のような従来の薬学的硬度試験装置によって計測されるような直径方向の破壊強度を表す。様々なサイズのタブレットについて値を比較するために、破壊強度は、タブレットの直径に厚さを乗じたものとして見積もられる破壊面積で標準化した。キロボンド/ $\text{cm}^2$  で表されるこの標準化した値は、この技術分野では、タブレット引っ張り強度と呼ばれることもある。タブレットの硬度試験に関する一般的な解説は、Leiberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms - Tablets, Volume 2, 2nd Ed., Marcel Dekker Inc., 1990年、213頁乃至217頁、327頁乃至329頁(以後、"Leiberman"という)に記載されている。

【0035】 噛み砕けるタブレット中に活性成分は薬学的に効果的な量含まれる。この量は、経口投与後の所望の治療反応を実現する量であって、当業者によって容易に決定されうる量である。かかる量を決定するには、投与される特定の活性成分、活性成分の生体学的利用能特性、服用状況、患者の年齢および体重、および他の要因を考慮しなければならない。

【0036】 噛み砕けるタブレットは、添加剤のような他の従来の成分を含んでいてもよい。かかる添加剤には、蔗糖、マンニトール、ソルビトール、マルティトール

ル、キシリトール、エリトリトール、乳糖、およびこれらの混合物のような水溶性の圧縮可能な炭水化物、セルロース、セルロース誘導体、ポリビニルピロリドン、でんぶん、加工でんぶん、およびこれらの混合物、特に微晶質セルロースのような従来の乾燥結合剤、アルバルテーム、アセサルファムカリウム、スクラロース、およびサッカリンのような人工甘味料、微晶質のセルロース、でんぶん、でんぶんグリコレートナトリウム、架橋ポリビニルピロリドン、架橋カルボキシメチルセルロースのような成分、ならびにステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、およびワックスのような潤滑剤がある。また噛み砕けるタブレットは、薬学的に許容されうる補助薬、例えば防腐剤、香料、酸味料、酸化防止剤、摺滑剤 (glidants) 界面活性剤、および着色料を含んでもよい。

【0037】本発明によって製造される触感が隠蔽される粒子は、触感隠蔽コーティング層が活性成分の崩壊を阻害しないので、即時解離型の用途のために好適に使われる。好ましくは、触感が隠蔽される粒子は、その粒子が含んでいる特定の活性成分のための米国薬局方の溶解仕様に適合する。活性成分がアセタミノフェンである場合の好適な実施の形態では、米国薬局方の溶解装置 I I

#### 噛み砕ける粒子の成分

成分名	タブレットあたりの 使用量 (mg)
エチルセルロースで被包した アセタミノフェン*	274.7
アスバルテーム***	11.55
アセサルファムカリウム**	5.78
クエン酸***	2.00
粒状マンニトール****	500
フマル酸****	20
微晶質セルロース***	77
オレンジ香料****	2

表1で、\*は合計成分重量に対して、5.5%のエチルセルロースのコーティング層で包囲した94.5%のアセタミノフェンのコアを有しており、Eura nd Americaから入手可能である。\*\*は、Hoechst, GmbHから「SUNET T」という商品名で入手可能である。\*\*\*は、FMC Corporationから「AVICEL PH101」という商品名で入手可能である。\*\*\*\*の成分は、容易に入手でき、"Handbook of Pharmaceutical Excipients," (2nd Ed. 1994年) に記載されている業者のいずれからも商業的に購入可能である。

【0041】5.78mgのステアリン酸マグネシウムを上記成分に加え、その結果得られた混合物をさらにバッグを20回逆転させることによって混合した。

【0042】その結果得られた混合物をバッグから取り出して、1.9/3.2インチ (12.3mm) の直径の平

(パドル法)を用いた試験で、75rpmの回転数でpH5.8のリン酸塩緩衝剤中で活性成分の少なくとも約70%が45分で粒子から解離する。活性成分がイブプロフェンである場合の好適な実施の形態では、米国薬局方の溶解装置 I I (パドル法)を用いた試験で、150rpmの回転数でpH7.2のリン酸塩緩衝剤中で活性成分の少なくとも約70%が30分で粒子から解離する。

【0038】本発明の特定の実施の形態は、後述する実施例によって説明される。この発明は、これらの実施例に記載された特定の限定事項によって限定されるのではなく、特許請求の範囲の外延によって限定される。特に断り書きのない限り、下記の割合および比率は重量を基準とするものである。

#### 【0039】

【実施例】実施例1. 比較用の噛み砕けるタブレットの作成

表1に示される成分をプラスチックバッグに入れて、バッグを100回逆転することによって混合した。

#### 【0040】

##### 【表1】

断面を有し端縁が面取りされたタブレットを仕上げる方法を用いてロータリタブレット圧縮機で40rpmの回転数で圧縮し、898.8mgの重量、Liebermanに記載された硬度試験で測定された3.1キロボンド/cm<sup>2</sup> (1.4kg/cm<sup>2</sup>)の硬度、0.19インチ (4.83mm)の厚さを有するタブレットを形成した。

#### 【0043】実施例2. 触感が隠蔽された粒子の作成

A. 触感隠蔽コーティングの溶液の作成

等量のヒドロキシプロピルメチルセルロースとポリエチレングリコール800を、アセサルファムカリウム (固体の1%)と一緒に、77%のエタノールと23%の水を含む溶剤に分散させて、完成した溶液中の固体成分が10%になるように、触感隠蔽コーティングの溶液を作成した。完成した溶液の成分は表2に示す通りである。

【0044】

【表2】

触感隠蔽コーティング溶液の組成

成分名	使用量 (g)
エタノール***	604.72
純水	177.89
ヒドロキシプロピルメチルセルロース*	43.05
ポリエチレングリコール8000***	43.05
アセサルファムカリウム**	0.87
合計	869.58

表2で、\*は、Shin Etsuから「PHARMACAT 606」という商品名で入手可能である。\*\*は、Hoechst, GmbHから「SUNETT」という商品名で入手可能である。\*\*\*の成分は、容易に入手でき、"Handbook of Pharmaceutical Excipients," (2nd Ed. 1994年)に記載されている業者のいずれからも商業的に購入可能である。

【0045】B. 触感隠蔽溶液の活性成分へのコーティング

実施例1の被包されたアセタミノフェンの1000gの開始材料をロータリ流動床コーティング装置 (Glatt GP CG-5) の中に詰め込んだ。この粉末床は、300rpmのロータ速度で、水中の0.65インチ (16.51mm) の空気量で分断した。接線方向に向けられたノズルを用いて、30g/分の速度で、これらの粒子に上記の触感隠蔽コーティング溶液を噴霧した。導入した空気の温度は50℃であった。全ての溶液を噴霧した後、得られた触感が隠蔽された粒子を100rpmの低いロータ速度で5分間乾燥した。最終的な乾燥材料の重量は1061g (97%の収率) であった。触感隠蔽コーティングの材料の割合は、最終的な触感が隠蔽されて味が隠蔽

された粒子の合計重量に対して7%であった。結果物のコートされた粒子は、平均直径が380μmで、正規分布モデル ( $r^2 = 0.984$ ) による標準偏差は70μmであった。粒子の73.8%は、300μm乃至425μmの平均直径を有していた。

【0046】実施例3. 噛み砕けるタブレットの作成  
実施例2のコーティングされた粒子 (7%の割合のHPMC/PEG8000の触感隠蔽オーバーコーティングがエチルセルロースでコートされたアセタミノフェンにコートされている) を、プラスチックバッグに入れて100回逆転させることによって、アスパルテーム、アセサルファムカリウム、クエン酸、粒状マンニトール、フマル酸、微晶質セルロース、および香料と混合した。さらに、ステアリン酸マグネシウムを加え、混合物をさらにバッグを20回逆転させることによって混合した。その結果得られた混合物の成分は表3に示される通りである。

【0047】

【表3】

成分名	タブレットあたりの使用量 (mg)
被包しオーバーコートしたアセタミノフェン (87.9%が活性成分) *	290.7
アスパルテーム***	11.55
アセサルファムカリウム**	5.78
クエン酸***	2.00
マンニトール***	500
微晶質セルロース***	77
フマル酸NF***	20
オレンジ香料***	2
ステアリン酸マグネシウム***	5.78
合計	914.81

表3で、\*は、実施例2で作成したものである。\*\*は、Hoechst, GmbHから「SUNETT」という商品名で入手可能である。\*\*\*の成分は、容易に入手でき、"Handbook of Pharmaceutical Excipients," (2nd Ed. 1994

年)に記載されている業者のいずれからも商業的に購入可能である。\*\*\*\*は、FMC Corporationから「AVICEL PH101」という商品名で入手可能である。

【0048】得られた混合物を19/32インチ (1



2.3 mm)の直径の平坦面を有し端縁が面取りされたタブレットを仕上げる方法を用いてロータリタブレット圧縮機で40 rpmの回転数で圧縮し、914.8 mgの重量、Liebermanに記載された硬度試験で測定された3.1キロボンド/cm<sup>2</sup> (1.4 kg/cm<sup>2</sup>)の硬度、0.2インチ(5.08 mm)の厚さを有するタブレットを形成した。米国薬局方による方法での砕けやすさは3.3%であった。

【0049】実施例4、実施例1および実施例3の噛み砕けるタブレットの評価

実施例1および実施例3で作成したタブレットをそれぞれ別個に試験者に与えて、各タブレットを味、触感、および溶解度の点で評価させた。

【0050】ほとんどの試験者は、両方のタブレットはわずかな苦みのある同様の味を有するように感じた。実施例1のタブレットは、「わずか」ないし「明白」の範囲にある多少のジャリジャリした感触と、粗い表面を有するように感ぜられた。対照的に、実施例3によって製造された本発明の「触感が隠蔽された」粒子は、ジャリジャリした感触がなく、ツルツルした触感と良好な溶解感を有するように感ぜられた。すなわち、このタブレットは、口腔から急速に通過し、それに要する噛み回数は最小であった。

【0051】実施例1および実施例3のタブレットは、さらに米国薬局方のパドル法(装置II)で、75 rpmの回転数でpH 5.8のリン酸塩緩衝剤中で解離を評価した。実施例1および実施例3のタブレットからは、アセタミノフェンの活性成分の100%が45分で粒子から解離した。

【0052】本発明の触感が隠蔽されたオーバーコートされたタブレットは従来技術のタブレットと同様の香りを有することを実施の形態は示したが、本発明のタブレットはツルツルしておりジャリジャリした感触が少なかった。従って、この触感が隠蔽されたオーバーコートされたタブレットは、噛み砕けるタブレットの形態としてはより適切である。

【0053】この発明の具体的な実施態様は次の通りである。

(1) 前記第2のコーティング層が前記第1のコーティング層をほぼ覆う、請求項1に記載の粒子。

(2) 前記活性成分が、非ステロイド性の抗炎症剤、アセタミノフェン、ブソイドエフェドリン、フェニールプロパノールアミン、クロルフェニラミン、デキストロメトर्फェン、ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリネート、メクリジン、ファモチジン、ロペラミド、ラニチジン、シメチジン、アステミゾル、ロラタジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、セチリジン、制酸剤、およびこれらの薬学的に許容できる塩類、これらの代謝産物、ならびにこれらの混合物からなる群から選択される、請求項1に記載の粒子。

(3) 前記味隠蔽剤が、a) 溶腸性のポリマー、およびb) 不溶性の膜形成ポリマーを含む、請求項1に記載の粒子。

(4) 前記溶腸性のポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートコハク酸塩、セルロースアセテートフタレート、およびそれらの混合物からなる群から選択される、実施態様(3)に記載の粒子。

(5) 前記不溶性の膜形成ポリマーが、セルロースアセテート、エチルセルロース、およびこれらの混合物からなる群から選択される、実施態様(3)に記載の粒子。

【0054】(6) 前記第1のコーティング層における溶腸性ポリマーの不溶性膜形成ポリマーに対する重量の割合が、約20:80乃至約80:20の範囲内にある、実施態様(3)に記載の粒子。

(7) 特定の活性成分を含む即時解離型の投薬形態のための米国薬局方の溶解仕様に適合する、請求項1に記載の粒子。

(8) 前記膜形成ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、でんぷん、アルギン酸塩、ポリビニルアルコール、キサンタンゴム、グアルゴム、多糖類、ペクチン、ゼラチン、およびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項1に記載の粒子。

(9) 前記ジャリジャリ触感抑止剤が、ポリエチレンオキサイド、ポリエチレングリコールおよびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項1に記載の粒子。

(10) 前記第2のコーティング層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースとポリエチレングリコールの混合物を含有する、請求項1に記載の粒子。

【0055】(11) 前記第2のコーティング層における前記ジャリジャリ触感抑止剤に対する前記膜形成ポリマーの重量比が、約10:90乃至約90:10の範囲内にある、請求項1に記載の粒子。

(12) 前記第2のコーティング層における前記ジャリジャリ触感抑止剤に対する前記膜形成ポリマーの重量比が、約50:50である、請求項1に記載の粒子。

(13) 前記第1のコーティング層が可塑剤をほとんど含まない、請求項3に記載の噛み砕けるタブレット。

(14) 前記活性成分が、非ステロイド性の抗炎症剤、アセタミノフェン、ブソイドエフェドリン、フェニールプロパノールアミン、クロルフェニラミン、デキストロメトर्फェン、ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリネート、メクリジン、ファモチジン、ロペラミド、ラニチジン、シメチジン、アステミゾル、ロラタジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、セチリジン、制酸剤、およびこれらの薬学的に許容できる塩類、これらの代謝産物、ならびにこれらの混合物からなる群から選択される、請求項3に記載の噛み砕けるタブレット。

(15) 特定の活性成分を含む即時解離型の噛み砕けるタブレットのための米国薬局方の溶解仕様に適合する、請求項3に記載の噛み砕けるタブレット。

【0056】(16) 前記膜形成ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、でんぷん、アルギン酸塩、ポリビニルアルコール、キサンタンゴム、グアルゴム、多糖類、ペクチン、ゼラチン、およびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項3に記載の噛み砕けるタブレット。

(17) 前記ジャリジャリ触感抑止剤が、ポリオキシエチレングリコール、ポリエチレングリコールおよびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項3に記載の噛み砕けるタブレット。

(18) 前記第2のコーティング層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースとポリエチレングリコールの混合物を含有する、請求項3に記載の噛み砕けるタブレット。

(19) 前記第2のコーティング層における前記ジャリジャリ触感抑止剤に対する前記膜形成ポリマーの重量比が、約10:90乃至約90:10の範囲内にある、請求項3に記載の噛み砕けるタブレット。

(20) 前記第1のコーティング層または前記第2のコーティング層が、可塑剤をほとんど含まない、請求項4に記載の急速に崩壊するタブレット。

【0057】(21) 前記活性成分が、非ステロイド性の抗炎症剤、アセタミノフェン、プソイドエフェドリン、フェニールプロパノールアミン、クロルフェニラミン、デキストロメトルファン、ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリネート、メクリジン、ファモチジン、ロペラミド、ラニチジン、シメチジン、アステミゾル、ロラタジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、セチリジン、制酸剤、およびこれらの薬学的に許容できる塩類、これらの代謝産物、ならびにこれらの混合物からなる群から選択される、請求項4に記載の急速に崩壊するタブレット。

(22) 特定の活性成分を含む即時解離型の急速に崩壊するタブレットのための米国薬局方の溶解仕様に適合する、請求項4に記載の急速に崩壊するタブレット。

(23) 前記膜形成ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、でんぷん、アルギン酸塩、ポリビニルアルコール、キサンタンゴム、グアルゴム、多糖類、ペクチン、ゼラチン、およびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項4に記載の急速に崩壊するタブレット。

(24) 前記ジャリジャリ触感抑止剤が、ポリオキシエチレングリコール、ポリエチレングリコールおよびこれ

らの混合物からなる群から選択される、請求項4に記載の急速に崩壊するタブレット。

(25) 前記第2のコーティング層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースとポリエチレングリコールの混合物を含有する、請求項4に記載の急速に崩壊するタブレット。

【0058】(26) 前記第2のコーティング層における前記ジャリジャリ触感抑止剤に対する前記膜形成ポリマーの重量比が、約10:90乃至約90:10の範囲内にある、請求項4に記載の急速に崩壊するタブレット。

(27) 前記活性成分が、非ステロイド性の抗炎症剤、アセタミノフェン、プソイドエフェドリン、フェニールプロパノールアミン、クロルフェニラミン、デキストロメトルファン、ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリネート、メクリジン、ファモチジン、ロペラミド、ラニチジン、シメチジン、アステミゾル、ロラタジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、セチリジン、制酸剤、およびこれらの薬学的に許容できる塩類、これらの代謝産物、ならびにこれらの混合物からなる群から選択される、請求項5に記載の方法。

(28) 前記膜形成ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、でんぷん、アルギン酸塩、ポリビニルアルコール、キサンタンゴム、グアルゴム、多糖類、ペクチン、ゼラチン、およびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項5に記載の方法。

(29) 前記ジャリジャリ触感抑止剤が、ポリオキシエチレン、ポリエチレングリコールおよびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項5に記載の方法。

(30) 前記第2のコーティング層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースとポリエチレングリコールの混合物を含有する、請求項5に記載の方法。

【0059】(31) 前記第2のコーティング層における前記ジャリジャリ触感抑止剤に対する前記膜形成ポリマーの重量比が、約10:90乃至約90:10の範囲内にある、請求項5に記載の方法。

(32) 前記活性成分が、非ステロイド性の抗炎症剤、アセタミノフェン、プソイドエフェドリン、フェニールプロパノールアミン、クロルフェニラミン、デキストロメトルファン、ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリネート、メクリジン、ファモチジン、ロペラミド、ラニチジン、シメチジン、アステミゾル、ロラタジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、セチリジン、制酸剤、およびこれらの薬学的に許容できる塩類、これらの代謝産物、ならびにこれらの混合物からなる群から選択される、請求項6に記載の粒子。

(33) 特定の活性成分を含む即時解離型の投薬形態のための米国薬局方の溶解仕様に適合する、請求項6に記

載の粒子。

( 34 ) 前記膜形成ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、でんぷん、アルギン酸塩、ポリビニルアルコール、キサンタンゴム、グアルゴム、多糖類、ペクチン、ゼラチン、およびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項6に記載の粒子。

( 35 ) 前記ジャリジャリ触感抑止剤が、ポリエチレンオキサイド、ポリエチレングリコールおよびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項6に記載の粒子。

【0060】( 36 ) 前記触感隠蔽コーティング層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースとポリエチレングリコールの混合物を含有する、請求項6に記載の粒子。

( 37 ) 前記触感隠蔽コーティング層における前記ジャリジャリ触感抑止剤に対する前記膜形成ポリマーの重量比が、約10:90乃至約90:10の範囲内にある、請求項6に記載の粒子。

( 38 ) 前記触感隠蔽コーティング層における前記ジャリジャリ触感抑止剤に対する前記膜形成ポリマーの重量比が、約50:50である、請求項6に記載の粒子。

( 39 ) 前記活性成分が、非ステロイド性の抗炎症剤、アセタミノフェン、ブソイドエフェドリン、フェニールプロパノールアミン、クロルフェニラミン、デキストロメトルファン、ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリネート、メクリジン、ファモチジン、ロペラミド、ラニチジン、シメチジン、アステミゾル、ロラタジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、セチリジン、制酸剤、およびこれらの薬学的に許容できる塩類、これらの代謝産物、ならびにこれらの混合物からなる群から選択される、請求項8に記載の噛み砕けるタブレット。

( 40 ) 前記膜形成ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、でんぷん、アルギン酸塩、ポリビニルアルコール、キサンタンゴム、グアルゴム、多糖類、ペクチン、ゼラチン、およびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項8に記載の噛み砕けるタブレット。

【0061】( 41 ) 前記ジャリジャリ触感抑止剤が、ポリオキシエチレングリコール、ポリエチレングリコールおよびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項8に記載の噛み砕けるタブレット。

( 42 ) 前記触感隠蔽コーティング層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースとポリエチレングリコールの混合物を含有する、請求項8に記載の噛み砕けるタブレット。

( 43 ) 前記触感隠蔽コーティング層における前記ジャリジャリ触感抑止剤に対する前記膜形成ポリマーの重量比が、約10:90乃至約90:10の範囲内にある、

請求項8に記載の噛み砕けるタブレット。

( 44 ) 前記活性成分が、非ステロイド性の抗炎症剤、アセタミノフェン、ブソイドエフェドリン、フェニールプロパノールアミン、クロルフェニラミン、デキストロメトルファン、ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリネート、メクリジン、ファモチジン、ロペラミド、ラニチジン、シメチジン、アステミゾル、ロラタジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、セチリジン、制酸剤、およびこれらの薬学的に許容できる塩類、これらの代謝産物、ならびにこれらの混合物からなる群から選択される、請求項9に記載の急速に崩壊するタブレット。

( 45 ) 前記膜形成ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、でんぷん、アルギン酸塩、ポリビニルアルコール、キサンタンゴム、グアルゴム、多糖類、ペクチン、ゼラチン、およびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項9に記載の急速に崩壊するタブレット。

【0062】( 46 ) 前記ジャリジャリ触感抑止剤が、ポリオキシエチレングリコール、ポリエチレングリコールおよびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項9に記載の急速に崩壊するタブレット。

( 47 ) 前記触感隠蔽コーティング層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースとポリエチレングリコールの混合物を含有する、請求項9に記載の急速に崩壊するタブレット。

( 48 ) 前記触感隠蔽コーティング層における前記ジャリジャリ触感抑止剤に対する前記膜形成ポリマーの重量比が、約10:90乃至約90:10の範囲内にある、請求項9に記載の急速に崩壊するタブレット。

( 49 ) 前記活性成分が、非ステロイド性の抗炎症剤、アセタミノフェン、ブソイドエフェドリン、フェニールプロパノールアミン、クロルフェニラミン、デキストロメトルファン、ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリネート、メクリジン、ファモチジン、ロペラミド、ラニチジン、シメチジン、アステミゾル、ロラタジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、セチリジン、制酸剤、およびこれらの薬学的に許容できる塩類、これらの代謝産物、ならびにこれらの混合物からなる群から選択される、請求項10に記載の方法。

( 50 ) 前記膜形成ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、でんぷん、アルギン酸塩、ポリビニルアルコール、キサンタンゴム、グアルゴム、多糖類、ペクチン、ゼラチン、およびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項10に記載の方法。

【0063】( 51 ) 前記ジャリジャリ触感抑止剤が、ポリオキシエチレングリコール、ポリエチレングリコー

ルおよびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項10に記載の方法。

(52) 前記コーティング層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースとポリエチレングリコールの混合物を含む、請求項10に記載の方法。

(53) 前記コーティング層における前記ジャリジャリ触感抑止剤に対する前記膜形成ポリマーの重量比が、約10:90乃至約90:10の範囲内にある、請求項10に記載の方法。

(54) 前記触感隠蔽コーティング層が前記コアをほぼ覆う、請求項6に記載の粒子。

(55) 実施態様(54)に記載の粒子を有するタブレット。

【0064】(56) 前記コーティング層がほぼ連続的である、請求項10に記載の方法。

(57) 前記粒子の平均直径が約50  $\mu\text{m}$ 乃至約500

$\mu\text{m}$ である、請求項11に記載の粒子。

(58) 前記ジャリジャリ触感抑止剤に対する前記膜形成ポリマーの重量比は、約10:90乃至約90:10である、請求項11に記載の粒子。

(59) 前記膜形成ポリマーと前記ジャリジャリ触感抑止剤の合計が、触感が隠蔽された粒子の重量に対して、約25%乃至約90%存在する、請求項11に記載の粒子。

(60) 前記活性成分と、前記膜形成ポリマーと、前記ジャリジャリ触感抑止剤を含む混合物を噴霧乾燥することによって製造された請求項11に記載の粒子。

【0065】

【発明の効果】以上説明したように、本発明によれば、薬品の粒子のような活性物質の触感または味と触感の両方を効果的に隠蔽して、水とともに消費する必要性をなくし、噛み砕くことのできるタブレットが得られる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	サーチコード(参考)
A 6 1 K 31/54		A 6 1 K 31/54	
A 6 1 P 29/00		A 6 1 P 29/00	
(72)発明者 ナレンドラ・パリック		(72)発明者 ラビバー・エス・ピライ	
アメリカ合衆国、07853 ニュージャージー		アメリカ合衆国、19446 ペンシルベニア	
州、ロング・バレー、サイカモア・レー		州、ランズデール、アームストロング・ド	
ン 14		ライブ 1932	
(72)発明者 ダニエル・マクティグ		Fターム(参考) 4C076 AA31 AA41 BB01 CC05 DD38	
アメリカ合衆国、19454 ペンシルベニア		DD41 DD42 DD43 EE31 EE32	
州、エヌ・ウェールズ、エヌ・メイン・ス		EE41 FF06 FF52 GG12 GG14	
トリート 106		4C086 AA01 BC94 MA02 MA05 MA35	
(72)発明者 デビット・ダブリュ・ウィン		MA41 MA52 NA09 ZB11	
アメリカ合衆国、19001 ペンシルベニア		4C206 AA01 GA02 GA31 KA01 MA02	
州、アビントン、ハンティントン・ロード		MA05 MA55 MA61 MA72 NA09	
1267		ZB11	

【外国語明細書】

1. Title of Invention

TEXTURE MASKED PARTICLES CONTAINING  
AN ACTIVE INGREDIENT

2. Claims

1. A texture masked particle comprising
  - a) a core containing an active ingredient;
  - b) a first coating layer comprised of a taste masking agent that substantially covers the core; and
  - c) a second coating layer on the surface of the first coating layer, the second coating layer comprised of
    - i) a film forming polymer; and
    - ii) an anti-grit agent.
2. A tablet comprised of the particles of claim 1.
3. A chewable tablet comprised of the particles of claim 1.
4. A rapidly disintegrating tablet comprised of the particles of claim 1.
5. A method of texture masking particles comprising an active ingredient, which comprises:
  - a) applying a substantially continuous first coating layer over the particles, the first coating layer comprising a taste masking agent; and
  - b) applying a second coating layer on the surface of the first coating layer, the second coating layer comprising a mixture of 1) a film forming polymer; and 2) an anti-grit agent.
6. A texture masked particle comprising:
  - a) a core containing an active ingredient; and
  - b) a texture masking coating layer on the surface of the core, the texture masking coating layer comprised of
    - i) a film forming polymer; and
    - ii) an anti-grit agent.

7. A tablet comprised of the particles of claim 6.
8. A chewable tablet comprised of the particles of claim 6,
9. A rapidly disintegrating tablet comprised of the particles of claim 6.
10. A method of texture masking particles comprising an active ingredient, which comprises:
  - a) applying a coating layer over the active ingredient, the coating layer comprising a mixture of 1) a film forming polymer; and 2) an anti-grit agent.
11. A texture masked particle comprising a matrix, the matrix is comprised of:
  - a) an active ingredient;
  - b) a film forming polymer; and
  - c) an anti-grit agent,wherein the film forming polymer and anti-grit agent are exposed at the surface of the particle in an amount effective for texture masking the active ingredient.
12. A method for making texture masked particles comprising an active ingredient, the method comprising spray-drying a mixture comprising
  - a) a film forming polymer and an anti-grit agent, which together are present in an amount effective for texture masking the active ingredient; and
  - b) the active ingredient.

### 3. Detailed Description of Invention

This invention relates to texture masked particles containing an active ingredient and a polymeric overcoating mixture of a water soluble or water swellable film forming polymer and an anti-grit agent. The coated particles may be used to make chewable tablets or rapidly disintegrating tablets that conveniently may be administered without water.

#### Background of the Invention

Pharmaceuticals intended for oral administration are typically provided in solid form as tablets, capsules, pills, lozenges, or granules. Tablets are swallowed whole, chewed in the mouth, or dissolved in the oral cavity. Chewable tablets are typically made from a mixture including active drug particles, and other inactive ingredients (excipients), and are often employed for the administration of pharmaceuticals where it is impractical to provide a tablet for swallowing whole. With chewable tablets, the act of chewing helps to break up the tablet particles as the tablet disintegrates and may increase the rate of absorption by the digestive tract. Chewable tablets are often utilized to improve drug administration in pediatric and geriatric patients.

Certain drug particles have a bitter or otherwise unpleasant taste. In order to make palatable chewable tablets from these, their taste must be masked for example by dispersing or coating the particles with a coating composition as disclosed in, for example, United States Patent Numbers 4,851,226; 5,489,436; 5,529,783; 5,215,756; 5,260,072; 5,460,825; 4,800,087; 5,814,332; and 5,075,114, which are incorporated by reference herein. In general, such efforts have focused on masking the unpleasant taste of the drug by coating the drug particles with polymers designed to delay dissolution until the drug has cleared the oral cavity. However, after the other ingredients in the tablet matrix dissolve away, the coated drug particles are often left in the mouth with their gritty, sandy texture. This is particularly of concern with rapidly disintegrating dosage forms that are becoming more popular.

Various attempts have been made to enhance the texture of drug particles in order to prevent their adhesion to the oral mucosa upon ingestion. For example, WO88/06893 discloses an oral composition comprised of an active substance and a gelling or swelling agent capable of forming a viscous medium around the particles in an aqueous carrier. Disadvantageously, such compositions must be disintegrated in water to form a liquid suspension before ingestion for purposes of facilitating the ease of quickly swallowing the composition without chewing.

It would be desirable to have an oral dosage form that effectively masks the texture or both the taste and the texture of active materials, such as drug particles, during ingestion, which thereby obviates the need for consumption with water; and that also may be chewed.

#### Summary of the Invention

The present invention provides a texture masked particle comprising, consisting of, or consisting essentially of:

- a) a core containing an active ingredient;
- b) a first coating layer comprised of a taste masking agent that substantially covers the core; and
- c) a second coating layer on the surface of the first coating layer, the second coating layer comprised of, consisting of, or consisting essentially of:
  - i) a film forming polymer; and
  - ii) an anti-grit agent.

The invention also provides a texture masked particle comprising, consisting of, or consisting essentially of:

- a) a core containing an active ingredient; and
- b) a texture masking coating layer on the surface of the core, the texture masking coating layer comprised of, consisting of, or consisting essentially of
  - i) a film forming polymer; and
  - ii) an anti-grit agent.

The invention further provides a method of texture masking particles comprising an active ingredient, which comprises, consists of, or consists essentially of:

- a) applying a substantially continuous first coating layer over the particles, the first coating layer comprising a taste masking agent; and
- b) applying a second coating layer over the first coating layer, the second coating layer comprising, consisting of, or consisting essentially of a mixture of a) a film forming polymer; and b) an anti-grit agent.

The invention further provides a method of texture masking particles comprising an active ingredient, which comprises, consists of or consists essentially of:

applying a coating layer on the surface of a core comprising the active ingredient, the coating layer comprising, consisting of, or consisting essentially of a mixture of a) a film forming polymer; and b) an anti-grit agent.

The invention further provides a method of making texture masked particles comprising an active ingredient, which comprises, consists of or consists essentially of:

spray-drying a mixture comprising

- a) a film forming polymer and an anti-grit agent which are both present in an amount effective for texture masking the active ingredient; and
- b) the active ingredient.

The invention further provides a texture masked particle comprised of a matrix, the matrix comprising, consisting of, or consisting essentially of:

- a) an active ingredient,
- b) a film forming polymer, and
- c) an anti-grit agent,

wherein the film forming polymer and anti-grit agent are exposed at the surface of the particle in an amount effective for texture masking the active ingredient.



In accordance with this invention, texture masked pharmaceutical formulations having an immediate release profile may be made using an overcoating comprising a mixture of a film forming polymer and an anti-grit agent. This texture masking overcoating not only overcomes the gritty texture of the drug particles, but also facilitates ease of swallowing. Moreover, the formulations may conveniently be ingested without the need for water. The overcoated particles of the invention advantageously exhibit sufficient elasticity without the need for added plasticizers to maintain integrity during tableting and prevent release of the drug into the mouth during chewing. Chewable tablets made from these coated particles have excellent taste and yet surprisingly exhibit an immediate release profile.

#### Detailed Description of the Invention

As used herein, the term "substantially covers" or "substantially continuous" means that the coating is generally continuous and generally covers the entire surface of the core or underlying layer, so that little to none of the active ingredient or underlying layer is exposed.

The core of the texture masked particle may comprise any one of a number of active ingredients. Suitable active ingredients broadly include pharmaceutically active ingredients, dietary supplements, nutritionals, nutraceuticals, and the like. More specifically these include analgesics, decongestants, expectorants, antitussives, antihistamines, gastrointestinal agents, diuretics, bronchodilators, sleep-inducing agents, vitamins, minerals, anti-infectives, nutrients, and mixtures thereof. One class of preferred active ingredients include nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), such as ibuprofen, ketoprofen, flurbiprofen, naproxen, diclofenac, rofecoxib, celecoxib, and aspirin. The active ingredient may alternatively be selected from acetaminophen, pseudoephedrine, phenylpropanolamine, chlorpheniramine, dextromethorphan, diphenhydramine, dimenhydrinate, meclizine, famotidine, loperamide, ranitidine, cimetidine, bisacodyl, psyllium, astemizole, loratadine, desloratadine, fexofenadine, cetirizine, antacids, mixtures thereof and pharmaceutically acceptable salts or metabolites thereof. Most preferably, the active ingredient is selected from the group consisting of acetaminophen, ibuprofen, pseudoephedrine, dextromethorphan, diphenhydramine, chlorpheniramine, loratadine, calcium carbonate, magnesium hydroxide, magnesium carbonate, magnesium oxide, aluminum hydroxide, mixtures thereof, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The core of the particle may comprise pure, crystalline active ingredient, or a mixture of active ingredient with optional ingredients, such as binders, excipients and the like known in the art. The core may be formed using a variety of well known granulation methods, including high shear wet granulation, spray drying, and fluid bed granulation (including rotary fluid bed granulation). Preferably, the particle core is made by fluid bed granulation. Preferably the average diameter of the core of the particle is from about 80 to about 300 microns.

In one embodiment, the first coating layer, which is comprised of a taste masking agent, substantially covers the core. Examples of suitable taste masking agents include, but are not limited to cellulose acetate, ethylcellulose, poly(ethyl acrylate), methyl methacrylate, trimethylammonioethyl methacrylate chloride), which is commercially available from Rohm Pharma

under the tradename, "EUDRAGIT", hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, and mixtures thereof.

In another embodiment, the taste masking agent is comprised of a mixture of a) an enteric polymer and b) an insoluble film forming polymer. The enteric polymer may be selected from any one of a variety of known enteric polymers, such as hydroxypropyl methylcellulose phthalate, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, cellulose acetate phthalate, polyvinylacetate phthalate, and polymethacrylate-based polymers such as poly(methacrylic acid, methyl methacrylate) 1:2, which is commercially available from Rohm Pharma GmbH under the tradename, "EUDRAGIT S" polymers, and poly(methacrylic acid, methyl methacrylate) 1:1, which is commercially available from Rohm Pharma GmbH under the tradename, "EUDRAGIT L" polymers. Combinations of enteric polymers may also be used.

Preferably, the enteric polymer is selected from non-acrylate compounds, specifically hydroxypropyl methylcellulose phthalate, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, cellulose acetate phthalate, and polyvinylacetate phthalate. Non-acrylates are preferred because acrylate polymers tend to become tacky and agglomerate at high temperature. Cellulose polymers are more heat stable than acrylate polymers. In addition, acrylate polymers are known to have a characteristic, slightly unpleasant taste, whereas cellulose polymers have a more neutral taste profile.

The insoluble film forming polymer may also be selected from a number of known compounds, including cellulose acetate, ethylcellulose, and poly(ethyl acrylate, methyl methacrylate, trimethylammonioethyl methacrylate chloride) 1:2:0.1, which is commercially available from Rohm Pharma under the tradename, "EUDRAGIT RS".. One or more than one insoluble film forming polymer may be used. Preferably, the insoluble film forming polymer is impermeable and does not swell in an aqueous environment. More preferably, the insoluble film forming polymer is selected from cellulose acetate and ethylcellulose.

The weight ratio of enteric polymer to insoluble film forming polymer in the polymeric coating is preferably in the range of about 20:80 to about 80:20, more preferably about 40:60 to about 70:30.

The taste masking agent may be combined with other optional ingredients. In one embodiment, the taste masking agent is combined with one or more non-enteric, water soluble polymers, such as hydroxypropyl cellulose and poly(ethyl acrylate, methyl methacrylate, which is commercially available from Rohm Pharma GmbH under the tradename, "EUDRAGIT NE 30D." When a non-enteric, water soluble polymer is present in the polymeric coating, the level of non-enteric, water soluble polymer is preferably about 10 to about 30% of the polymeric coating.

The taste masking agent may also optionally be combined with a surfactant. Suitable surfactants include both ionic and non-ionic materials from both synthetic and natural origins, including but not limited to lecithin, glyceryl esters, sugar esters, polysorbates, mono and diglycerides of fatty acids, propylene glycol esters, sucrose fatty acid esters, polyoxyethylene derivatives of sorbitan fatty acid esters, and mixtures thereof. Examples of useful polysorbates include sorbitan trioleate, sorbitan monopalmitate, sorbitan monolaurate, propylene glycol

monoaurate, glycerol monostearate, diglycerol monostearate, glycerol lactyl-palmitate. Lactic acid derivatives include sodium stearyl lactylate and calcium stearyl lactylate. When a surfactant is present in the first coating layer, the level of surfactant is present in an amount, based upon the total weight of the first coating layer, from about 2% to about 10%.

A particularly preferred first layer coating comprises about 53 wt % hydroxypropyl methylcellulose phthalate, about 43 wt % cellulose acetate, and about 4 wt % polysorbate.

The first layer coating is preferably applied to the particle core in the form of a solution using fluidized bed technology, such as Wurster coating or rotor coating. Useful solvents include any of the pharmaceutically suitable organic solvents such as acetone, methanol, ethanol, isopropanol; aqueous solvents such as water; and mixtures thereof. One suitable solvent mixture includes acetone and water at a ratio from about 85:15 to about 95:5.

The thickness of the first layer coating on the core is typically from about 1 micron to about 20 microns, e.g. from about 2 microns to about 15 microns or from about 4 to about 9 microns. The first layer coating may be present in an amount, based upon the total weight of the taste masked particle before the addition of the texture masking overcoating thereto, from about 5 percent to about 50 percent, e.g. from about 15 percent to about 25 percent.

The first layer coating is then overcoated with a texture masking coating layer comprised of a water soluble and/or water swellable film forming polymer and an anti-grit agent. Examples of suitable film forming polymers include, but are not limited to, all pharmaceutically suitable water soluble cellulosic polymers that nonexclusively include hydroxypropyl methylcellulose ("HPMC"), hydroxypropyl cellulose ("HPC"), hydroxyethyl cellulose ("HEC"), and sodium carboxy methyl cellulose ("sodium CMC"); starches; alginates; polyvinyl alcohols; xanthan gums; guar gums; polysaccharides; pectins; gelatins; and mixtures thereof with HPMC being preferred. Examples of suitable anti-grit agents include, but are not limited to polyethylene glycol ("PEG"), polyethylene oxide ("PEO"), mineral oils, waxes, silicone derivatives, and mixtures thereof, with PEG and PEO being preferred, and PEG being particularly preferred.

The weight ratio of film-forming polymer to anti-grit agent in the texture masking layer overcoating may be in the range of about 10:90 to about 90:10, e.g. about 20:80 to about 80:20, about 60:40 to about 40:60, or about 50:50 to about 50:50.

In one embodiment, the texture masking overcoating layer is comprised of about 60 wt % HPMC and about 50 wt % PEG. A particularly preferred HPMC is substitution type 2910 (USP) or 2208 (USP), and has a viscosity of about 6 centipoise in a 2% aqueous solution. A particularly preferred PEG has a molecular weight of about 8000 daltons.

Any of the optional ingredients set forth above for use in the first layer may be used in the same amounts in the texture masking overcoating layer.

The thickness of the texture masking overcoating on the coated core is typically from about 1 to about 20 microns, e.g., from about 2 to about 15 microns or from about 4 microns to about 9 microns. The texture masking overcoating is present in an amount, based upon the weight of the taste masked particle, from about 2 percent to about 40 percent, e.g. from about 3 percent to about 20 percent or about 5 percent to about 10 percent.

The texture masking overcoating may be applied to the coated core via any of the methods set forth above for coating the core with the first taste masking layer. A preferred method for applying the texture masking overcoating is to dissolve the film forming polymer and anti-grit agent in a suitable solvent, then apply the coating solution to the particle core, which is either coated with a taste masking layer or is uncoated, using fluidized bed technology such as Wurster coating or rotor coating. Useful solvents include any of the pharmaceutically suitable organic solvents such as acetone, methanol, ethanol, isopropanol; aqueous solvents such as water; and mixtures thereof. A preferred solvent mixture is ethanol and water. In this embodiment the ratio of ethanol to water in the coating solution is typically from about 10:90 to about 90:10, e.g. from about 50:50 to about 80:20. One skilled in the art may readily appreciate that the coating conditions, such as solution spray rate, drying air temperature and flow rate must be adjusted in order to achieve an equilibrium between the rate of application of the liquid coating solution, and the rate of evaporation of the solvents such that the texture masking coating can be deposited uniformly on the particle to form a complete film without overwetting the particle surface. Details of these methods are well known in the art and set forth in, for example, Lieberman et al., "Pharmaceutical Dosage Forms - Tablets: Volume 3", Chapter 3: Particle Coating Methods (1990), which is incorporated by reference herein.

In another embodiment, the uncoated core layer, i.e. the core layer without a tastemasking coating layer, may be substantially covered with the texture masking overcoating. Any of the optional ingredients set forth above for use in the first layer may be added in the same amounts to the texture masking overcoating. In this embodiment, the texture masking overcoating may be present in an amount, based upon the total weight of core and texture masking overcoating, from about 2 percent to about 40 percent, e.g. from about 3 percent to about 20 weight percent. The texture masking overcoating may be applied to the uncoated core via any of the methods set forth above for applying the tastemasking coating to the core.

In yet another embodiment, the texture masked particle may be manufactured by spray-drying whereby in general the active ingredient is suspended or dissolved, along with the film forming polymer and anti-grit agent and optional other ingredients, in a suitable solvent. Suitable solvents include any of the pharmaceutically suitable organic solvents such as acetone, methanol, ethanol, isopropanol; aqueous solvents such as water; and mixtures thereof. The solution or suspension is then sprayed into a hot drying air stream, resulting in evaporation of the solvent. One skilled in the art may readily appreciate that the spray-drying conditions, such as dryer configuration, spray rate, atomization conditions, drying air temperature and flow rate must be adjusted in order to achieve optimum particle size and morphology. Details of these methods are well known in the art and set forth in, for example, Masters, "Spray Drying Handbook, (1979), which is incorporated by reference herein.

In the embodiment wherein the texture masked particle is produced via spray-drying, the texture masked particle comprises a matrix of active ingredient, film forming polymer, and anti-grit agent such that all of these components may be present at the surface of the particle. The particle will be texture-masked by the presence of the film forming polymer and anti-grit agent at the

particle surface in an amount effective for texture masking the active ingredient. The texture masked particles of this embodiment will range in average diameter from about 50 to about 500 microns; e.g. from about 80 to about 400 microns. The weight ratio of film-forming polymer to anti-grit agent in the spray-dried texture masked particle may be in the range of about 10:90 to about 90:10, e.g. about 20:80 to about 80:20, about 60:40 to about 40:60, or about 50:50 to about 50:50. The film forming polymer and the anti-grit agent together are present in an amount, based on the weight of the texture masked spray-dried particle, from about 25 to about 90%, e.g. about 40 to about 80%, or about 50 to about 75%.

Optional ingredients suitable for use in the spray-dried, texture-masked particles include but are not limited to fillers, including water soluble compressible carbohydrates such as sucrose, mannitol, sorbitol, maltitol, xylitol, erythritol, lactose, and mixtures thereof; conventional dry binders including cellulose, cellulosic derivatives, polyvinyl pyrrolidone, starch, modified starch, maltodextrin, and mixtures thereof, and in particular microcrystalline cellulose, maltodextrin, and starch; sweeteners including aspartame, acesulfame potassium, sucralose and saccharin; disintegrants such as microcrystalline cellulose, starch, sodium starch glycolate, crosslinked polyvinylpyrrolidone, crosslinked carboxymethylcellulose; preservatives, flavors, acidulants, antioxidants, glidants, surfactants, and coloring agents.

Tablets comprised of the particles of the present invention may be made by any means known in the art. More specifically, these tablets may be comprised of a mixture of the taste masked and texture masked particles, the texture masked particles, or combinations of the same, along with common tablet excipients known in the art.

Conventional methods for tablet production include direct compression ("dry blending"), dry granulation followed by compression, and wet granulation followed by drying and compression. Other methods include the use of compacting roller technology such as a chilsonator or drop roller, or molding, casting, or extrusion technologies. All of these methods are well known in the art, and are described in detail in, for example, Lachman, et al., "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy," Chapter 11, (3<sup>rd</sup> Ed. 1986), which is incorporated by reference herein. Preferably the tablets may be formed by the direct compression method, which involves directly compacting a blend of the taste masked and texture masked particles, the texture masked particles, or combinations of the same, and any other appropriate optional ingredients. After blending, a pre-determined volume of particles is filled into a die cavity of a rotary tablet press, which continuously rotates as part of a "die table" from the filling position to a compaction position. The particles are compacted between an upper punch and a lower punch to an ejection position, at which the resulting tablet is pushed from the die cavity by the lower punch and guided to an ejection chute by a stationary "take-off" bar.

In embodiments wherein a chewable tablet is desired, the degree of particle compaction is controlled so that the resulting tablets are relatively soft, i.e. they have a hardness of up to about 15 kiloponds per square centimeter ( $\text{kp}/\text{cm}^2$ ), e.g. from about 1  $\text{kp}/\text{cm}^2$  to about 10  $\text{kp}/\text{cm}^2$  or from about 2  $\text{kp}/\text{cm}^2$  to about 6  $\text{kp}/\text{cm}^2$ . "Hardness" is a term used in the art to describe the diametrical breaking strength as measured by conventional pharmaceutical hardness testing

equipment, such as a Schleuniger Hardness Tester. In order to compare values across different size tablets, the breaking strength is normalized for the area of the break (which may be approximated as the tablet diameter times the thickness). This normalized value, expressed in  $\text{kp}/\text{cm}^2$ , is sometimes referred in the art as tablet tensile strength. A general discussion of tablet hardness testing is found in Lieberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms - Tablets*, Volume 2, 2<sup>nd</sup> ed., Marcel Dekker Inc., 1990, pp. 213 - 217, 327 - 329 (hereinafter "Lieberman").

The active ingredient is present in the chewable tablet in a therapeutically effective amount, which is an amount that produces the desired therapeutic response upon oral administration and can be readily determined by one skilled in the art. In determining such amounts, the particular active ingredient being administered, the bioavailability characteristics of the active ingredient, the dose regime, the age and weight of the patient, and other factors must be considered.

The chewable tablet may contain other conventional ingredients such as fillers, including water soluble compressible carbohydrates such as sucrose, mannitol, sorbitol, maltitol, xylitol, erythritol, lactose, and mixtures thereof; conventional dry binders including cellulose, cellulosic derivatives, polyvinyl pyrrolidone, starch, modified starch, and mixtures thereof, and in particular microcrystalline cellulose; sweeteners including aspartame, acesulfame potassium, sucralose and saccharin; disintegrants such as microcrystalline cellulose, starch, sodium starch glycolate, crosslinked polyvinylpyrrolidone, crosslinked carboxymethylcellulose; and lubricants, such as magnesium stearate, stearic acid, talc, and waxes. The chewable tablet may also incorporate pharmaceutically acceptable adjuvants, including for example preservatives, flavors, acidulants, antioxidants, glidants, surfactants, and coloring agents.

Texture masked particles produced in accordance with the present invention advantageously may be used for immediate release applications because the texture masking coating does not retard the dissolution of the active ingredient. Preferably the texture masked particles meet the USP dissolution specifications for the specific active ingredient they contain. In a preferred embodiment for the active ingredient acetaminophen, at least about 70% of the active ingredient is released in 45 minutes from particles tested using USP Dissolution Apparatus II (paddle method) in pH 5.8 phosphate buffer at 75 rpm. In a preferred embodiment for the active ingredient ibuprofen, at least about 70% of the active ingredient is released in 30 minutes from particles tested using USP dissolution apparatus II (paddle method) in pH 7.2 phosphate buffer at 150 rpm.

Specific embodiments of the present invention are illustrated by way of the following examples. This invention is not confined to the specific limitations set forth in these examples, but rather to the scope of the appended claims. Unless otherwise stated, the percentages and ratios given below are by weight.

**Examples****Example 1. Preparation of comparative chewable tablets**

The following ingredients set forth below in Table A were placed in a plastic bag and blended via inverting the bag 100 times:

**Table A: Components of Chewable Particles**

Component Name	Amount Used (mg/tablet)
Ethylcellulose encapsulated acetaminophen*	274.7
Aspartame****	11.55
Acesulfame Potassium**	5.78
Citric acid****	2.00
Granular mannitol****	500
Fumaric acid****	20
Microcrystalline cellulose***	77
Orange flavor****	2

\* comprising, based upon total component weight, a 94.5% acetaminophen core surrounded by a 5.5% ethylcellulose coating layer and available from Eurand America;

\*\* available from Hoechst, GmbH under the tradename, "SUNETT;"

\*\*\* available from FMC Corporation under the tradename, "AVICEL PH101;"

\*\*\*\* These components are readily available and may be commercially purchased from any of the suppliers set forth in the "Handbook of Pharmaceutical Excipients (2<sup>nd</sup> Ed. 1994).

After adding 5.78 mg of magnesium stearate thereto, the resulting mixture was further blended by inverting the bag for an additional 20 times.

The resulting blend was then removed from the bag and compressed on a rotary tablet press at 40 rpm using 19/32" diameter flat faced beveled edge tablet tooling in order to yield tablets having a weight of 898.8 mg, a hardness of 3.1 kp as determined by the Hardness test set forth in Lieberman, and a thickness of 0.19 inches.

**Example 2: Preparation of Texture-Masked Particles****A. Preparation of Texture-Masking Coating Solution:**

A texture masking coating solution was prepared by dispersing equal amount of hydroxypropylmethyl cellulose and polyethylene glycol 800 together with acesulfame potassium (1% of solids) in a solvent comprising 77% ethanol and 23% water so that the solid materials represented 10% of the finished solution. The components of the finished solution are set forth in Table B below:

**Table B: Texture Masking coating Solution Composition**

Component Name	Amount Used (g)
Ethanol***	604.72
Purified water	177.89
Hydroxypropylmethyl cellulose*	43.05
Polyethylene glycol 8000***	43.05
Acesulfame potassium**	0.87
Total	869.58

\* available from Shin Etsu under the tradename, "PHARMACOAT 606;"

\*\* available from Hoechst, GmbH under the tradename, "SUNETT;"

\*\*\* These components are readily available and may be commercially purchased from any of the suppliers set forth in the "Handbook of Pharmaceutical Excipients (2<sup>nd</sup> Ed. 1994).

#### **B. Coating the Active Ingredient with Texture Masking Solution**

1000 g of the encapsulated acetaminophen starting material from Example 1 were charged into a rotary fluid bed coater (Glatt GPCG-5). The powder bed was mobilized using a rotor speed of 300 rpm and air volume of 0.65 inches of water. The texture masking coating solution was sprayed onto the particles through tangentially oriented nozzles at a rate of 30 g per minute. Inlet air temperature was 50°C. After all of the solution was sprayed, the resulting texture masked coated particles were dried at a decreased rotor speed of 100 rpm for 5 minutes. The final dried batch weighed 1061 g (97% yield). The level of the texture masking coating materials was 7% by weight of the total finished texture masked and taste masked coated particles. The resulting coated particles had an average diameter of 380 microns with a standard deviation of 70 microns according to a normal distribution model ( $r^2=0.984$ ). 73.8% of the particles had an average diameter between 300 and 425 microns.

#### **Example 3. Preparation of chewable tablets**

Coated particles from Example 2 (7% texture masking overcoating level of HPMC/PEG 8000 on ethylcellulose-coated acetaminophen) were blended with aspartame, acesulfame potassium, citric acid, granular mannitol, fumaric acid, microcrystalline cellulose, and flavor in a plastic bag by inverting 100 times. Magnesium stearate was added, and the mixture was further blended by inverting 20 times. The components of the resulting blend are set forth in Table C below:



Table C: Components of Chewable Blend

Component Name	Amount Used (mg / tablet)
Encapsulated and overcoated acetaminophen (87.9% active)*	290.7
Aspartame***	11.55
Acesulfame Potassium**	5.78
Citric Acid ***	2.00
Mannitol ***	500
Microcrystalline cellulose ****	77
Fumaric Acid NF ***	20
Orange flavor***	2
Magnesium stearate***	5.78
TOTAL	914.81

\* Prepared in Example 2;

\*\* available from Hoechst, GmbH under the tradename, "SUNETT"

\*\*\* These components are readily available and may be commercially purchased from any of the suppliers set forth in the "Handbook of Pharmaceutical Excipients (2<sup>nd</sup> Ed. 1994).

\*\*\*\* available from FMC Corporation under the tradename, "AVICEL PH101;"

The resulting blend was compressed on a rotary tablet press at 40 rpm using 19/32" diameter flat faced beveled edge tablet tooling to yield tablets having an average tablet weight of 914.8 mg, a tablet hardness of 3.1 kp as determined by the Hardness test in Lieberman, and a tablet thickness of 0.2 inches. Friability by USP method was 3.3%.

#### Example 4: Evaluation of chewable tablets from Examples 1 and 3

The tablets prepared in Examples 1 and 3, respectively, were independently sampled by panelists, who evaluated each respective tablet on the basis of taste, texture, and dissolution.

Both tablets were found to have had a similar taste, with a very slight bitterness detected by most panelists. The tablets from Example 1 were found to have had a perceptible grittiness, which ranged from "slight" to "obvious," and a rough surface. By contrast, the "texture-masked" particles of the present invention produced in accordance with Example 3 were found to have had no grittiness, a smooth texture and a "good melt-away," i.e. the tablet was rapidly cleared from the oral cavity with minimal chewing required.

The tablets from Example 1 and Example 3 were also evaluated for dissolution by USP paddle method (Apparatus II) in a pH 5.8 phosphate buffer at 75 rpm. 100% of the acetaminophen active ingredient was released from the tablets of Example 1 and Example 3 in 45 minutes.

This Example showed that although the texture masked overcoated tablets of the present invention had a flavor similar to that of the prior art tablets, the former were smoother and less gritty. As a result, the texture masked overcoated tablets are more suited for chewable tablet form.

4. Preferred aspects are provided as stated in the followings

- (1) The particle of claim 1, wherein the second coating layer substantially covers the first coating layer.
- (2) The particle of claim 1, wherein the active ingredient is selected from the group consisting of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, acetaminophen, pseudoephedrine, phenylpropanolamine, chlorpheniramine, dextromethorphan, diphenhydramine, dimenhydrinate, meclizine, famotidine, loperamide, ranitidine, cimetidine, astemizole, loratadine, desloratadine, fexofenadine, cetirizine, antacids, pharmaceutically acceptable salts thereof, metabolites thereof, and mixtures thereof.
- (3) The particle of claim 1, wherein the taste masking agent is comprised of a mixture of a) an enteric polymer; and b) an insoluble film forming polymer.
- (4) The particle of aspect (3) wherein the enteric polymer is selected from the group consisting of hydroxypropyl methylcellulose phthalate, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, cellulose acetate phthalate, and mixtures thereof.
- (5) The particle of aspect (3) wherein the insoluble film forming polymer is selected from the group consisting of cellulose acetate, ethylcellulose, and mixtures thereof.
- (6) The particle of aspect (3) wherein the weight ratio of enteric polymer to insoluble film forming polymer in the first coating layer is in the range of about 20:80 to about 80:20.
- (7) The particle of claim 1 which meets the USP dissolution specification for immediate release dosage forms containing the particular active ingredient.
- (8) The particle of claim 1 wherein the film forming polymer is selected from the group consisting of hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, and sodium carboxy methyl cellulose, starches, alginates, polyvinyl alcohols, xanthan gums, guar gums, polysaccharides, pectins, gelatins, and mixtures thereof.

( 9 ) The particle of claim 1 wherein the anti-grit agent is selected from the group consisting of polyethylene oxide, polyethylene glycol, and mixtures thereof.

( 10 ) The particle of claim 1 wherein the second coating layer is comprised of a mixture of hydroxypropyl methylcellulose and polyethylene glycol.

( 11 ) The particle of claim 1 wherein the weight ratio of film forming polymer to anti-grit agent in the second coating layer is in the range of about 10:90 to about 90:10.

( 12 ) The particle of claim 1 wherein the weight ratio of film forming polymer to anti-grit agent in the second coating layer is in the range of about 50:50.

( 13 ) The chewable tablet of claim 3, wherein the first coating layer is substantially free of plastidizer.

( 14 ) The chewable tablet of claim 3, wherein the active ingredient is a nonsteroidal anti-inflammatory drug, acetaminophen, pseudoephedrine, phenylpropanolamine, chlorpheniramine, dextromethorphan, diphenhydramine, dimenhydrinate, meclizine, famotidine, loperamide, ranitidine, cimetidine, astemizole, loratadine, desloratadine, fexofenadine, cetirizine, antacids, pharmaceutically acceptable salts thereof, metabolites thereof, and mixtures thereof.

( 15 ) The chewable tablet of claim 3 which meets the USP dissolution specification for immediate release chewable tablets containing the particular active ingredient.

( 16 ) The chewable tablet of claim 3 wherein the film forming polymer is selected from the group consisting of hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, and sodium carboxy methyl cellulose, starches, alginates, polyvinyl alcohols, xanthan gums, guar gums, polysaccharides, pectins, gelatins, and mixtures thereof.

( 17 ) The chewable tablet of claim 3 wherein the anti-grit agent is selected from the group consisting of polyoxyethylene glycol, polyethylene glycol, and mixtures thereof.

( 18 ) The chewable tablet of claim 3 wherein the second coating layer is comprised of a mixture of hydroxypropyl methylcellulose and polyethylene glycol.

( 19 ) The chewable tablet of claim 3 wherein the weight ratio of film forming polymer to anti-grit agent in the second coating layer is in the range of about 10:90 to about 90:10.

(20) The rapidly disintegrating tablet of claim 4, wherein the first coating layer or the second coating layer is substantially free of plasticizer.

(21) The rapidly disintegrating tablet of claim 4, wherein the active ingredient is a nonsteroidal anti-inflammatory drug, acetaminophen, pseudoephedrine, phenylpropanolamine, chlorpheniramine, dextromethorphan, diphenhydramine, dimenhydrinate, meclizine, famotidine, toperamide, ranitidine, cimetidine, astemizole, loratadine, desloratadine, fexofenadine, cetirizine, antacids, pharmaceutically acceptable salts thereof, metabolites thereof, and mixtures thereof.

(22) The rapidly disintegrating tablet of claim 4 which meets the USP dissolution specification for immediate release chewable tablets containing the particular active ingredient.

(23) The rapidly disintegrating tablet of claim 4 wherein the film forming polymer is selected from the group consisting of hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, and sodium carboxy methyl cellulose, starches, alginates, polyvinyl alcohols, xanthan gums, guar gums, polysaccharides, pectins, gelatins, and mixtures thereof.

(24) The rapidly disintegrating tablet of claim 4 wherein the anti-grit agent is selected from the group consisting of polyoxyethylene glycol, polyethylene glycol, and mixtures thereof.

(25) The rapidly disintegrating tablet of claim 4 wherein the second coating layer is comprised of a mixture of hydroxypropyl methylcellulose and polyethylene glycol.

(26) The rapidly disintegrating tablet of claim 4 wherein the weight ratio of film forming polymer to anti-grit agent in the second coating layer is in the range of about 10:90 to about 90:10.

(27) The method of claim 5, wherein the active ingredient is a nonsteroidal anti-inflammatory drug, acetaminophen, pseudoephedrine, phenylpropanolamine, chlorpheniramine, dextromethorphan, diphenhydramine, dimenhydrinate, meclizine, famotidine, loperamide, ranitidine, cimetidine, astemizole, loratadine, desloratadine, fexofenadine, cetirizine, antacids, pharmaceutically acceptable salts thereof, metabolites thereof, and mixtures thereof.

(28) The method of claim 5 wherein the film forming polymer is selected from the group consisting of hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, and sodium carboxy methyl cellulose, starches, alginates, polyvinyl alcohols, xanthan gums, guar gums, polysaccharides, pectins, gelatins, and mixtures thereof.

(29) The method of claim 5 wherein the anti-grit agent is selected from the group consisting of polyoxyethylene, polyethylene glycol, and mixtures thereof.

(30) The method of claim 5 wherein the second coating layer is comprised of a mixture of hydroxypropyl methylcellulose and polyethylene glycol.

(31) The method of claim 5 wherein the weight ratio of film forming polymer to anti-grit agent in the second coating layer is in the range of about 10:90 to about 90:10.

(32) The particle of claim 6, wherein the active ingredient is a nonsteroidal anti-inflammatory drug, acetaminophen, pseudoephedrine, phenylpropanolamine, chlorpheniramine, dextromethorphan, diphenhydramine, dimenhydrinate, meclizine, famotidine, loperamide, ranitidine, cimetidine, astemizole, loratadine, desloratadine, fexofenadine, cetirizine, antacids, pharmaceutically acceptable salts thereof, metabolites thereof, and mixtures thereof.

(33) The particle of claim 6 which meets the USP dissolution specification for immediate release dosage forms containing the particular active ingredient.

(34) The particle of claim 6 wherein the film forming polymer is selected from the group consisting of hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, and sodium carboxy methyl cellulose, starches, alginates, polyvinyl alcohols, xanthan gums, guar gums, polysaccharides, pectins, gelatins, and mixtures thereof.

(35) The particle of claim 6 wherein the anti-grit agent is selected from the group consisting of polyethylene oxide, polyethylene glycol, and mixtures thereof.

(36) The particle of claim 6 wherein the texture masking coating layer is comprised of a mixture of hydroxypropyl methylcellulose and polyethylene glycol.

(37) The particle of claim 6 wherein the weight ratio of film forming polymer to anti-grit agent in the texture masking coating layer is in the range of about 10:90 to about 90:10.

(38) The particle of claim 6 wherein the weight ratio of film forming polymer to anti-grit agent in the texture masking coating layer is in the range of about 50:50.

(39) The chewable tablet of claim 8, wherein the active ingredient is a nonsteroidal anti-inflammatory drug, acetaminophen, pseudoephedrine, phenylpropanolamine, chlorpheniramine, dextromethorphan, diphenhydramine, dimenhydrinate, meclizine, famotidine, loperamide, ranitidine, cimetidine, astemizole, loratadine, desloratadine, fexofenadine, cetirizine, antacids, pharmaceutically acceptable salts thereof, metabolites thereof, and mixtures thereof.

(40) The chewable tablet of claim 8 wherein the film forming polymer is selected from the group consisting of hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, and sodium carboxy methyl cellulose, starches, alginates, polyvinyl alcohols, xanthan gums, guar gums, polysaccharides, pectins, gelatins, and mixtures thereof.

(41) The chewable tablet of claim 8 wherein the anti-grit agent is selected from the group consisting of polyoxyethylene glycol, polyethylene glycol, and mixtures thereof.

(42) The chewable tablet of claim 8 wherein the texture-masking coating layer is comprised of a mixture of hydroxypropyl methylcellulose and polyethylene glycol.

(43) The chewable tablet of claim 8 wherein the weight ratio of film forming polymer to anti-grit agent in the texture-masking coating layer is in the range of about 10:90 to about 90:10.

( 44 ) The rapidly disintegrating tablet of claim 9, wherein the active ingredient is a nonsteroidal anti-inflammatory drug, acetaminophen, pseudoephedrine, phenylpropanolamine, chlorpheniramine, dextromethorphan, diphenhydramine, dimenhydrinate, meclizine, famotidine, loperamide, ranitidine, cimetidine, astemizole, loratadine, desloratadine, fexofenadine, cetirizine, antacids, pharmaceutically acceptable salts thereof, metabolites thereof, and mixtures thereof.

( 45 ) The rapidly disintegrating tablet of claim 9 wherein the film forming polymer is selected from the group consisting of hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, and sodium carboxy methyl cellulose, starches, alginates, polyvinyl alcohols, xanthan gums, guar gums, polysaccharides, pectins, gelatins, and mixtures thereof.

( 46 ) The rapidly disintegrating tablet of claim 9 wherein the anti-grit agent is selected from the group consisting of polyoxyethylene glycol, polyethylene glycol, and mixtures thereof.

( 47 ) The rapidly disintegrating tablet of claim 9 wherein the texture masking coating layer is comprised of a mixture of hydroxypropyl methylcellulose and polyethylene glycol.

( 48 ) The rapidly disintegrating tablet of claim 9 wherein the weight ratio of film forming polymer to anti-grit agent in the texture masking coating layer is in the range of about 10:90 to about 90:10.

( 49 ) The method of claim 10, wherein the active ingredient is a nonsteroidal anti-inflammatory drug, acetaminophen, pseudoephedrine, phenylpropanolamine, chlorpheniramine, dextromethorphan, diphenhydramine, dimenhydrinate, meclizine, famotidine, loperamide, ranitidine, cimetidine, astemizole, loratadine, desloratadine, fexofenadine, cetirizine, antacids, pharmaceutically acceptable salts thereof, metabolites thereof, and mixtures thereof.

( 50 ) The method of claim 10 wherein the film forming polymer is selected from the group consisting of hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, and sodium carboxy methyl cellulose, starches, alginates, polyvinyl alcohols, xanthan gums, guar gums, polysaccharides, pectins, gelatins, and mixtures thereof.

(51) The method of claim 10 wherein the anti-grit agent is selected from the group consisting of polyoxyethylene glycol, polyethylene glycol, and mixtures thereof.

(52) The method of claim 10 wherein the coating layer is comprised of a mixture of hydroxypropyl methylcellulose and polyethylene glycol.

(53) The method of claim 10 wherein the weight ratio of film forming polymer to anti-grit agent in the texture masking coating layer is in the range of about 10:90 to about 90:10.

(54) The particle of claim 6 wherein the texture masking coating layer substantially covers the core.

(55) A tablet comprising the particles of aspect (54).

(56) The method of claim 10 wherein the coating layer is substantially continuous.

(57) The particle of claim 11 wherein the average diameter of said particle is from about 50 to about 500 microns.

(58) The particle of claim 11 wherein the weight ratio of film-forming polymer to anti-grit agent is from about 10:90 to about 90:10.

(59) The particle of claim 11 wherein the film forming polymer and the anti-grit agent together are present in an amount, based on the weight of the texture masked particle, from about 25 to about 90%

(60) The particle of claim 11 which is made by spray-drying a mixture comprising the active ingredient, a film forming polymer, and an anti-grit agent.



## 1. Abstract

Texture masked particles and chewable tablets made therefrom are disclosed. The texture masked particles are comprised of a core containing an active ingredient, an optional first coating layer comprised of a taste masking agent that substantially covers the core; and a second coating layer, which optionally may substantially cover the first coating layer or the core, comprised of a film forming polymer and a anti-grit agent. The particles may be produced into a tablet form, such as a chewable tablet form, that provides for the immediate release of the active ingredient.

## 2. Representative Drawing

None